

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА
И ЛЕЧЕНИЕ МИЕЛОИДНЫХ
ОПУХОЛЕЙ

MYELOID
MALIGNANCIES

Сложный кариотип при острых миелоидных лейкозах у детей

Е.В. Флейшман¹, О.И. Сокова¹, А.В. Попа¹, И.И. Калинина², Л.Н. Константинова¹

¹ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

²ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, ул. Саморы Машела, д. 1, Москва, Российская Федерация, 117997

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить клиническое значение сложного кариотипа при ОМЛ в педиатрической практике.

Методы. В работе исследован кариотип у 521 пациента (299 детей и 222 взрослых) с первичными ОМЛ. Из них 34 ребенка и 25 взрослых имели сложный кариотип.

Результаты. Обнаружены определенные различия между сложным кариотипом у детей и взрослых. Отмечены некоторые отличия в составе маркеров: у детей значительно меньше, чем у взрослых, была частота таких маркеров высокого риска, как моносомия 5 и del(5q), моносомия 7 и del(7q). Более редкими у детей были случаи со сложным моносомным кариотипом. Выявлено своеобразное распределение морфocитохимических вариантов бластных клеток у детей со сложным кариотипом. В отличие от ОМЛ с несложным кариотипом, при котором М2-вариант наблюдался почти у половины больных (47,9 %), в случаях с 3 и более хромосомными аномалиями частота этого варианта составила всего 11,8 % ($p = 0,000$). М5-вариант и редкие варианты М0 и М7 у больных со сложным кариотипом встречались в несколько раз чаще, чем у остальных. Безрецидивная выживаемость (БРВ) пациентов со сложным кариотипом была близка к таковой у остальных больных из группы высокого риска: $38,4 \pm 9,9$ и $30,6 \pm 8,8$ % соответственно. При этом общая выживаемость (ОВ) больных со сложным кариотипом практически не отличалась от таковой у пациентов из группы промежуточного риска: 48 ± 10 и 48 ± 10 % соответственно. У детей в группе высокого риска была сравнительно высокая 10-летняя выживаемость (БРВ и ОВ > 30 %). В группе больных со сложным кариотипом 10 (40 %) из 25 пациентов пережили 5 лет, 7 из них остаются в ремиссии более 10 лет. У взрослых с высоким риском 5-летняя выживаемость составляет не более 15 %.

Заключение. Анализ данных о выживаемости детей с ОМЛ не дает ответа на вопрос о том, в какую из двух прогностических групп — высокого или промежуточного риска — следует относить случаи со сложным кариотипом, не включающим маркеры неблагоприятного прогноза.

Complex Karyotype in Pediatric Acute Myeloid Leukemia

E.W. Fleischman¹, O.I. Sokova¹, A.V. Popa¹, I.I. Kalinina², L.N. Konstantinova¹

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

²Dmitrii Rogachev Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology under the Ministry of Health of the Russian Federation, 1 Samory Mashela str., Moscow, Russian Federation, 117997

ABSTRACT

Objective. To evaluate the clinical relevance of the complex karyotype in pediatric AML.

Methods. In this study, we investigated the karyotype of 521 patients with *de novo* AML (299 children and 222 adults). Among them 34 pediatric patients and 25 adults had various complex karyotypes.

Results. Certain differences of complex karyotypes between pediatric and adult AML were revealed. Some peculiarities of marker sets were found: in children, such high-risk markers as monosomy 5 and del(5q) as well as monosomy 7 and del(7q) were less frequent than in adults. Monosomal complex karyotypes were less common in children. Specific distribution of blast cell morphological types was observed in pediatric AML with complex karyotypes. Unlike AML with noncomplex karyotype, where the M2 type was found in almost a half (47.9 %) of patients, in patients with 3 and more chromosome aberrations its incidence was 11.8 % only ($p = 0,000$). However, incidence of M5 and rare M0 and M7 types in patients with complex karyotype was higher than in the others. RFS in patients with a complex karyotype was similar to that of remaining patients in the high-risk group: 38.4 ± 9.9 % and 30.6 ± 8.8 %, respectively. The OS rate of patients with a complex karyotype was practically identical to that of intermediate-risk group patients: 48.0 ± 10.0 % and 48.0 ± 10.0 %, respectively. There was a comparatively high 10-year survival rate (RFS and OS were higher than 30 %) in the pediatric high-risk group. Ten of 25 (40 %) patients with complex karyotype survived five years and 7 of them persisted in complete remission for more than 10 years. Five-year survival in adults from high-risk group is up to 15 %.

Conclusion. Analysis of data on survival of pediatric AML does not answer a question in which prognostic group (high or intermediate-risk) cases of AML with complex karyotypes without high-risk chromosome markers must be included.

Ключевые слова: острые миелоидные лейкозы у детей, хромосомные аномалии, сложный кариотип.

Keywords: pediatric acute myeloid leukemia, chromosome aberrations, complex karyotype.

Получено: 26 ноября 2014 г.

Принято в печать: 2 февраля 2015 г.

Received: November 26, 2014

Accepted: February 2, 2015

Для переписки: Елена Вольфовна Флейшман, д-р мед. наук, Каширское ш., д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)323-57-22; e-mail: flesok@yandex.ru

For correspondence: Elena Wol'fovna Fleischman, DSci, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)323-57-22; e-mail: flesok@yandex.ru

Для цитирования: Флейшман Е.В., Сокова О.И., Попа А.В., Калинина И.И., Константинова Л.Н. Сложный кариотип при острых миелоидных лейкозах у детей. *Клин. онкогематол.* 2015; 8(2): 151–160.

For citation: Fleischman E.W., Sokova O.I., Popa A.V., Kalinina I.I., Konstantinova L.N. Complex Karyotype in Pediatric Acute Myeloid Leukemia. *Klin. Onkogematol.* 2015; 8(2): 151–160 (In Russ.).

ВВЕДЕНИЕ

Аномалии кариотипа, характерные для острых миелоидных лейкозов (ОМЛ), многочисленны и разнообразны. Некоторые из них встречаются сравнительно часто (10–15 % случаев), другие — редко (< 1 % случаев) [1–3].

Прогностическое значение большинства часто встречающихся маркеров не вызывает сомнений, роль многих редких аномалий кариотипа пока неясна [1, 4, 5].

Клетки лейкозного клона могут содержать как один хромосомный маркер, так и несколько. Вариант ОМЛ, при котором обнаруживают три изменения и более, выделяют в самостоятельную группу — «ОМЛ со сложным (комплексным) кариотипом».

Несмотря на то что понятие «сложный кариотип» используется в клинической цитогенетике уже несколько десятков лет, до сих пор нет единого мнения как о количестве (≥ 3 или ≥ 5) формирующих его хромосомных маркеров, так и об их качестве.

Не вызывают сомнений лишь следующие данные, полученные при изучении ОМЛ взрослых пациентов [6]:

- частота наблюдений со сложным кариотипом нарастает с возрастом, достигая максимума после 60 лет;
- такой вариант ОМЛ крайне неблагоприятен в прогностическом отношении;
- эффективность лечения не снижается, если в число хромосомных маркеров (≥ 3) лейкозного клона входят аномалии, связанные с благоприятным прогнозом: t(8;21), t(15;17), inv(16)/t(16;16). Такие случаи не относят к сложному кариотипу.

Вопрос о прогностическом значении сложного кариотипа при ОМЛ у детей пока остается дискуссионным. По аналогии с ОМЛ взрослых его относят к группе неблагоприятного прогноза [1, 7]. В 2010 г. были опубликованы две статьи, в которых представлены данные о цитогенетических особенностях больших групп детей и подростков с ОМЛ. В одной из них [8] авторы приводят факты, свидетельствующие о неблагоприятном прогностическом значении сложного кариотипа, в другой статье [9] представлены результаты, противоречащие этому заключению.

В 2008 г. мы опубликовали работу [10], в которой был сделан вывод о том, что сложный кариотип при ОМЛ детей отличается от сложного кариотипа взрослых пациентов меньшей частотой случаев с аномалиями

неблагоприятного прогноза. В то время большинство исследователей считали безусловно неблагоприятными следующие хромосомные маркеры: перестройки 3q, -5, 5q-, транслокацию t(6;9), -7, t(9;22), моносомию 17 и перестройки 17p. Суммарная частота таких изменений кариотипа, по нашим данным, у детей составила 30 % (6 из 20 пациентов), тогда как у обследованных нами взрослых больных этот показатель достигал 76 % (19 из 25 пациентов); различия были статистически значимы ($p < 0,001$). Ко времени написания данной статьи не были опубликованы результаты клинико-цитогенетических сопоставлений, полученных при наблюдении за большими группами одинаково леченных детей с ОМЛ. Работы, появившиеся позже, содержали данные о неблагоприятном прогностическом значении еще целого ряда характерных хромосомных нарушений, которые ранее относили к группе промежуточного прогноза. Речь идет о транслокации t(9;11) с дополнительными аномалиями, перестройках короткого плеча хромосомы 12 и моносомном кариотипе [5, 8, 9, 11].

Анализ материала, проведенный нами с учетом современных данных литературы, показал, что частота маркеров неблагоприятного прогноза в сложном кариотипе при ОМЛ детей и взрослых практически не различается. Однако сравнительно высокие показатели общей 10-летней выживаемости и некоторые особенности сложного кариотипа при ОМЛ детей требуют продолжения исследований прогностического значения этой гетерогенной группы.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследован кариотип 521 (299 детей и 222 взрослых) пациента с первичными ОМЛ из различных гематологических клиник г. Москвы и Московской области.

В анализ не были включены больные с острым промиелоцитарным лейкозом (М3 по FAB-классификации), дети с синдромом Дауна, а также пациенты, у которых первый хромосомный анализ проведен на фоне лечения или во время рецидива.

В группе детей было 172 мальчика и 127 девочек в возрасте от 0 до 15 лет, в группе взрослых — 119 мужчин и 103 женщины в возрасте 16–80 лет. Результаты кариотипирования взрослых пациентов с ОМЛ взяты из нашей базы данных и неоднократно публиковались [12].

Пунктаты костного мозга и периферическую кровь для стандартного хромосомного анализа брали до начала

терапии и культивировали 24–48 ч. Кариотипирование G-окрашенных метафаз проводили в соответствии с международной номенклатурой [13]. Статистическую значимость различий определяли по критерию χ^2 .

Эффективность лечения оценена у 210 из 299 детей, получавших современную терапию по сходным программам. Эти пациенты были разделены на три группы риска с учетом последних данных литературы [5, 8, 9].

В группу **стандартного риска (благоприятного прогноза)** включен 71 пациент с хромосомной транслокацией t(8;21) и инверсией хромосомы 16 — inv(16), или

t(16;16), независимо от количества аномалий в клетках лейкозного клона.

В группу **высокого риска (неблагоприятного прогноза)** вошло 56 пациентов, из которых у 25 больных был сложный кариотип (табл. 1 и 2). Для них были характерны перестройки длинного плеча хромосомы 3, утраты хромосомы 5 или участка ее длинного плеча (5q–), утраты хромосомы 7 и делеции длинного плеча этой хромосомы (7q–), транслокации t(6;9), t(6;11), t(10;11) и транслокация t(9;11) с дополнительными аномалиями. Кроме того, в эту группу включены пациенты с перестройками

Таблица 1. Цитогенетическая характеристика детей с острыми миелоидными лейкозами со сложным кариотипом

Пациент						Кариотип	Количество аномалий	Маркеры неблагоприятного прогноза
№	Шифр	Пол	Возраст, лет	ФАБ-вариант				
1	Афр*	М	2	M5	48,XY, +21, t(1;16)(p31;q23), +der(8)t(1;8)(q21;p12)	3		
2	Всл*	Ж	14	M4	47,XX, +21/47,XX, +9/49,XX, +9, +21, +mar	3		
3	Зкр*	М	9	M0	49,XY, +2mar, +r	3		
4	Уст*	Ж	16	M4	46,XX, t(11;16)(q13;p13), del(16)(q22)/47,XX, idem, +8	3		
5	Усц*	М	8 мес.	M5a	48,XY, +8, +8, del(13)(q12–q14)/49,XY, +8, +8, del(13)x2	3		
6	Шлк*	Ж	1	M4	46,X (–X), –2, –11, +t(X;2)(q22;q21), +t(2;?)(q11;?)(q12), +mar	3		
7	Брн*	Ж	10 мес.	M5a	48,XX, +19, +22, del(12)(p13)	3	12p	
8	Евд*	Ж	3	M7	46,XX, t(1;7)(q12;p12), t(3;14;18)(q13–q24;p11;q22), der(6)t(2;6)(q13;q26)	3	t(3q)	
9	Кнд*	Ж	2	M0	45,XX, –5, t(5;11)(q21;q23), add(6)(q25–q27)	3	–5, t(5q)**	
10	Мрз*	Ж	14	M2	45,XX, –7, t(inv(3;17)(q21q26;q21), –17, +der(17?)	3	–7,3q**	
11	Квш	Ж	15	M1	46,X, inv(X)(p11q28), del(6)(q21), t(12;?)(p13;?)/46,X, inv(X)(p11q28), –11, +del(6)(q21)	3	12p**	
12	Всн	Ж	2	M4	46,XX, t(9;?)(q34;?), del(15q), add(16q), add(19q)	4		
13	Гкм*	М	2	M7	48,XY, +8, +19, del(7)(q34), add(12)(p12)	4	7q–, 12p	
14	Швц	Ж	9	M2	46,XX, t(1;21)(p11;q11), del(7)(p22), del(12)(p13), t(13;22)(p11;q11)	4	12p	
15	Црв*	М	2	M6	46,XY, add(3)(q21), del(6)(q23–24), add(17)(p13), add(19)(p or q)	4	3q, 17p	
16	Пст*	Ж	5	M5	46,XX, –10, add(9p), del(11)(q23), del(12p), +Mar	4	12p**	
17	Мст	М	15	M2	46,XY, t(9;22)/46,XY, t(9;22), del(7p)/47,XY, t(9;22), +21/48,XY, t(9;22), +6, +12	5	t(9;22)	
18	Блб	М	9	M4	46,XY, del(2q), del(3)(p13), del(5q), del(7)(q11), del(7)(q22)	5	5q–, 7q–	
19	Влк*	Ж	1	M5a	46,XX, t(9;11)(p11–12;q23)/47–52, idem, +6, +(9p–), +13(1–3), +20	5	t(9;11)	
20	Врп	М	1	M5	46,XY, t(2;3)(q21;q21?), t(2;11)(q21;q23), t(2;12)(p21;p13), del(9)(p22)/idem, t(1;7)(q25;q32)	5	3q, t(7q), 12p	
21	Кнв	М	3	M7	48,XY, +19, +21, del(5)(q22), add(6)(p15), add(10)(p15)	5	5q–	
22	Рсх*	Ж	2	M5a	48,XX, +16, +19, del(10)(p12)/idem, del(3)(q21), add(17p)/51,XX, +8, +9, +16, +19, +20, del(10)(p12)	5	3q, 17p	
23	Хрм*	М	1	M5	46,XY, t(10;11;?)(p13;q23q13;?), t(11;?)(q13;?), add(17)(p12?)/46,XY, idem, t(1;1)(p36;q25), del(2)(p13), del(17)(q21)	5	t(10;11), 17p	
24	Трш*	М	10 мес.	M5	46–48,XY, –12, –13, t(9;11)(p22;q23), +iso(12q), +1–3r/47,XY, +8, t(9;11)(p21;q23)	5	t(9;11)**	
25	Гвр*	Ж	3 мес.	M5	49,XX, +8, +8, –10, –11, +16, +der(10)t(10;11;12)(p13;q23q13;q15), +der(11)t(10;11)(p13;q13), del(12)(q15)	6	t(10;11)	
26	Дрз*	Ж	12	M2	46,XX, –16, –18, t(3;7)(p24;p22), t(8;?)(p11;?), +mar, +r	6	**	
27	Мтв	Ж	10 мес.	M0	46,XX, del(3)(q26–27), t(8;11)(q22;q12), add(7)(p22), add(7)(q32), del(14), t(22;?)(q;?)	6	3q, t(7q)	
28	Илч*	Ж	9	M4	46,XX, –8, –14, –16, der(7)t(7;?)(q22;?), der(8)t(8;?)(p12–13;?), der(?)t(?)t(14)(?;q21), add(19)(q12), +mar, +2micro	7	t(7q)**	
29	Ждк*	Ж	2	M5	54,XX, +2, +6, +9, +14, +19, +20, +21, +22, t(9;11)(p22;q23)	9	t(9;11)	
30	Мкт*	Ж	4	M0	45,XX, –18/48,XX, +3, –9, +10, –18, t(7;12)(p15;p13), +2Mar/72–97idem, +other abnorm	9	12p**	
31	Ккв*	М	2	M7	47,XY, +6, –10, –21, del(3q), del(6q), add(10p), der(19), der(19), +2mar	10	3q–**	
32	Држ*	Ж	1	M6	46–47,XX, +6, +8, –19, +21, –22, del(7)(p15), add(7p), add(10)(p14), der(17)t(13;17)(q13;q25), der(18)	11	**	
33	Ззн*	Ж	2	M5	56,XX, +6, +7, +8, +8, +9, +9, +12, +19, +21, add(4q), t(9;11)(p21;q23)x2	12	t(9;11)	
34	Двр	М	9	M5	57,XY, +6, +7, +8, +8, +13, +18, +19, +20, +21, +22, t(1;?)(p32;?), t(4;11)(q21;q23), t(9;16)(q12;p13), t(6;11)(q27;23)	14	t(6;11)	

* Пациенты, вошедшие в табл. 2.

** Моносомный кариотип.

Таблица 2. Результаты лечения 25 детей с острыми миелоидными лейкозами со сложным кариотипом

Пациент						Ремиссия							
№	Шифр	Пол	Возраст, лет	ФАБ-вариант	Протокол	Количество аномалий	Аномалии неблагоприятного прогноза	После 1-го курса	В итоге	ТКМ (во время 1-й ремиссии)	Срок рецидива, мес.	ТКМ (во время 2-й ремиссии)	Продолжительность жизни, мес.
1	Афр	М	2	M5	AML BFM 2004	3		Да	Да				42+
2	Всл	Ж	2	M4	ОМЛ-2002	3		Да	Да		2		2
3	Зкр	М	9	M0	ОМЛ-2002	3		Нет	Нет				5
4	Уст	Ж	15	M4	ОМЛ-2002	3		Да	Да				89+
5	Усц	М	8 мес.	M5a	ОМЛ-2007	3		Да	Да		16		22
6	Шлк	Ж	1	M4	ОМЛ-2002	3		Да	Да	Ауто	11		131+
7	Брн	Ж	10 мес.	M5a	ОМЛ 2000	3	12p	Да	Да	Алло			9
8	Евд	Ж	3	M7	AML BFM 2004	3	3q	Да	Да		4		5
9	Кнд	Ж	2	M0	ОМЛ 2000	3	-5, t(5q), (мон)	Да	Да	Ауто			138+
10	Мрз	Ж	14	M2	ОМЛ 2000	3	-7, 3q, (мон)	Нет	Нет				3
11	Гкм	М	2	M7	ОМЛ-2002	4	7q-, 12p	Да	Да	Ауто	9		18
12	Цре	М	2	M6	ОМЛ 2000	4	3q, 17p	Да	Да	Алло			153+
13	Пст	Ж	5	M5	ОМЛ 2000	4	12p, (мон)	Да	Да	Ауто			169+
14	Влк	Ж	1	M5a	ОМЛ-2007	5	t(9;11)	Нет	Нет				0
15	Рсх	Ж	2	M5a	ОМЛ-2007	5	3q, 17p	Да	Да				74+
16	Хрм	М	1	M5	ОМЛ 2000	5	t(10;11), 17p	Да	Да		3		3
17	Гвр	Ж	3 мес.	M5	ОМЛ-2002	5	t(10;11)	Да	Да	Ауто			96+
18	Трш	М	10 мес.	M5	AML BFM 2004	5	t(9;11), (мон)	Да	Да		11	Алло	49+
19	Дрз	Ж	12	M2	AML BFM 87	6	(мон)	Да	Да				267+
20	Илч	Ж	9	M4	ОМЛ-2007	7	t(7q), (мон)	Да	Да				6
21	Ждк	Ж	2	M5	ОМЛ 2000	9	t(9;11)	Да	Да		7		8
22	Мкт	Ж	4	M0	РН AML 93	9	12p, (мон)	Да	Да	Ауто	42	Алло	180+
23	Ккв	М	2	M7	ОМЛ 2000	10	3q-, (мон)	Да	Да		5		5
24	Држ	Ж	1	M6	ОМЛ-2002	11	(мон)	Нет	Нет				3
25	Ззн	Ж	2	M5	ОМЛ 2000	12	t(9;11) с дополнительными аномалиями	Да	Да	Ауто			147+

(мон) — моносомный кариотип; ТКМ — трансплантация костного мозга.

короткого плеча хромосом 12 и 17, а также со сложным кариотипом.

Кариотип считали комплексным (сложным) при наличии в клетках лейкозного клона 3 или более хромосомных нарушений (структурных и/или числовых). Каждую сбалансированную транслокацию расценивали как одно изменение. Если у больного было обнаружено более 1 клон с различными цитогенетическими нарушениями, но клетки каждого клона содержали не более двух аномалий, то этот случай не включали в группу пациентов со сложным кариотипом, независимо от суммарного числа хромосомных нарушений в клетках разных клонов.

Группа **промежуточного риска (промежуточного прогноза)** включала 83 пациента с нормальным кариотипом или аномалиями, не вошедшими в две предыдущие группы.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием пакета SPSS-16.0. Оценку параметрических данных проводили посредством сравнения средних величин с использованием критерия Стьюдента. Непараметрические данные сравнивали путем построения таблиц сопряженности признаков по критерию χ^2 Пирсона. Выживаемость больных оценивали с помощью построения кривых по методу Каплана—Мейера [14]. Безрецидивную выживаемость (БРВ) определяли от начала лечения до развития рецидива заболевания, общую выживаемость (ОВ) — от начала лечения до даты построения кривых (сентябрь 2014 г.) или смерти больного. Сравнение кривых выживаемости проводили

по методу лог-рангового критерия. Во всех случаях разница между группами считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Цитогенетические особенности сложного кариотипа детей с ОМЛ

Среди 299 детей с *de novo* ОМЛ было 34 пациента со сложным кариотипом. В 11 из них клетки аномального клона содержали 3 хромосомных изменения (см. табл. 1), в 10 — их было 4, а в 18 случаях — 5 и более (до 14). Мы ни разу не наблюдали сложного кариотипа только с числовыми нарушениями. В 24 случаях разные числовые и структурные изменения сочетались. В 10 наблюдениях выявлены структурные перестройки, числовых не было. Самыми частыми числовыми аномалиями были трисомии 6, 8, 19 и 21. Среди структурных нарушений преобладали несбалансированные транслокации ($n = 14$) и делеции ($n = 16$). Изменения чаще всего затрагивали хромосомные районы 3q, 7q, 11q23 и 12p.

В большинстве наблюдений (27 из 34, 79,4 %) сложный кариотип был моносомным или содержал хромосомные маркеры неблагоприятного прогноза, что требует включения таких пациентов в группу высокого риска.

Маркеры неблагоприятного прогноза значительно реже наблюдались у больных с 3 хромосомными пере-

стройками, чем у пациентов с 4 и более аномалиями кариотипа в клетках лейкозного клона: у 5 (45,5 %) из 11 и у 22 (95,6 %) из 23 пациентов соответственно. Различия были статистически высокозначимые ($p = 0,003$).

Кроме того, удалось выяснить, что хромосомные маркеры неблагоприятного прогноза у больных со сложным кариотипом встречались значительно чаще (29 из 34 случаев), чем у больных с измененным, но не сложным кариотипом, включающим 1 или 2 хромосомных аномалии (35 из 106 случаев, 33 %) ($p = 0,000$).

Нам удалось сделать еще одно важное наблюдение. Частота аномалий неблагоприятного прогноза у пациентов с 3 и более хромосомными изменениями, в состав которых входили маркеры стандартного риска — $t(8;21)$ и $inv(16)/t(16;16)$, была статистически значимо ниже, чем у пациентов со сложным кариотипом: у 7 (29,1 %) из 24 и у 29 (85,3 %) из 34 соответственно ($p = 0,000$). Возможно, появление даже нескольких дополнительных изменений кариотипа у пациентов из группы стандартного риска именно потому не ухудшает прогноз, что среди этих дополнительных аномалий, как правило, нет маркеров неблагоприятного прогноза.

При сравнении особенностей сложного кариотипа у обследованных нами детей и взрослых больных ОМЛ показано, что частота случаев с маркерами неблагоприятного прогноза у детей была несколько ниже (27 из 34, 79,4 %), чем у взрослых (23 из 24, 95 %). Однако эти различия оказались статистически незначимыми ($p = 0,16$).

Необходимо отметить, что сложный кариотип при ОМЛ детей реже включает очень большое число маркеров, чем при ОМЛ взрослых. Так, самое значительное количество аномалий, обнаруженных в клетках лейкозного клона у детей, было 14, а у взрослых наблюдались отдельные случаи, когда их было более 20.

У детей только в 1 из 34 наблюдений в клетках лейкозного клона было по 3 маркера неблагоприятного прогноза, тогда как у 6 из 24 взрослых их количество колебалось от 3 до 5. Различия статистически значимы ($p = 0,03$).

В сложном кариотипе у детей значительно реже, чем у взрослых, можно было обнаружить такие безусловно неблагоприятные в прогностическом отношении маркеры, как моносомию 5 и $del(5q)$, моносомию 7 и $del(7q)$: у 5 (14,7 %) из 34 и у 12 (50 %) из 24 больных соответственно ($p = 0,009$). Более редкими у детей в сравнении со взрослыми были и случаи со сложным моносомным кариотипом: у 10 (29,4 %) из 34 и у 12 (50 %) из 24 больных соответственно.

Все перечисленные выше сравнительные данные свидетельствуют о том, что при ОМЛ взрослых сложный кариотип по своим цитогенетическим особенностям лучше вписывается в группу высокого риска, чем при ОМЛ у детей.

В то же время перестройки 11q23, связанные с неблагоприятным прогнозом, чаще встречались в сложном кариотипе у детей, чем у взрослых. Речь идет о транслокациях $t(6;11)$, $t(9;11)$ и $t(10;11)$, которые были обнаружены у 7 (20,6 %) из 34 детей и только у 1 (4,2 %) из 24 взрослых. Частота других маркеров неблагоприятного прогноза в сравниваемых группах не различалась.

Важным выводом, вытекающим из этой части работы, мы считаем данные о высокой частоте хромосомных маркеров неблагоприятного прогноза в сложном

Таблица 3. Частота морфоцитохимических вариантов по ФАБ-классификации при острых миелоидных лейкозах у детей со сложным и несложным кариотипами

ФАБ-вариант	Пациенты, $n = 299$				p
	Кариотип				
	сложный		несложный		
	абс.	%	абс.	%	
M0	4	11,8	6	2,3	0,002
M1	1	2,9	29	10,9	0,250
M2	4	11,8	127	47,9	0,000
M4	6	17,6	43	16,2	0,970
M5	13	38,2	36	13,6	0,000
M6	2	5,9	11	4,2	0,960
M7	4	11,8	8	3,0	0,047
Недифференцированный	Нет		5	1,9	
Всего	34	100	265	100	

кариотипе при ОМЛ не только у взрослых, но и у детей: 95,0 и 79,4 % случаев соответственно. Само по себе присутствие таких маркеров диктует включение пациентов в группу высокого риска.

Обе серии наблюдений (ОМЛ со сложным кариотипом у детей и взрослых) гетерогенны по количеству аномалий в клетках лейкозных клонов и по вовлеченности отдельных хромосом в числовые и структурные изменения.

Морфологические особенности лейкозных клеток при ОМЛ у детей со сложным кариотипом

Проведенный нами анализ выявил своеобразное распределение морфологических вариантов бластных клеток в группе детей со сложным кариотипом (табл. 3). В отличие от ОМЛ с несложным кариотипом, при котором M2-вариант наблюдался почти у половины больных (47,9 %), в случаях с 3 и более хромосомными аномалиями частота этого варианта составила всего 11,8 % ($p = 0,000$). С другой стороны, M5-вариант и редкие варианты M0 и M7 у больных со сложным кариотипом встречались в несколько раз чаще, чем у остальных пациентов (различия статистически значимы; см. табл. 3). Как известно, морфоцитохимические варианты M0, M5 и M7 характеризуются неблагоприятным прогнозом.

Прогностическое значение сложного кариотипа при ОМЛ в педиатрической клинике

Для оценки прогностического значения сложного кариотипа пациенты (210 детей) были разделены на группы риска в соответствии с результатами хромосомного анализа, проведенного до начала лечения (см. разд. «Пациенты и методы»). Поскольку современные цитогенетические классификации ОМЛ все еще несовершенны и не полностью соответствуют запросам клиники, в практической работе нередко сведения о кариотипе лейкозных клеток дополняются результатами морфологического, иммунологического и молекулярно-биологического исследований, а также данными об ответе на инициальную терапию. В отделении химиотерапии гемобластозов НИИ детской онкологии и гематологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» (зав. отделением д-р мед. наук А.А. Попа) используются следующие критерии разделения первичных больных ОМЛ на группы риска.

1. **Стандартный риск** — больные с t(8;21), inv(16) или t(16;16) независимо от морфологии бластных клеток.

2. **Высокий риск** — морфологические варианты M0, M5, M6, M7 (по FAB-классификации), ОМЛ с мультилинейной дисплазией без предшествующего миелодиспластического синдрома, морфологические варианты M1, M2, M4, если в клетках лейкозного клона обнаружены хромосомные маркеры неблагоприятного прогноза или количество аномалий 3 и более. В эту группу переводятся пациенты из групп стандартного и промежуточного риска, у которых на 15-й день от начала терапии в миелограмме обнаруживается более 25 % бластных клеток.

3. **Промежуточный риск** — морфологические варианты M1, M2, M4 с нормальным кариотипом или утратой одной из половых хромосом (Y у мальчиков и X у девочек), а также с хромосомными перестройками, не относящимися к маркерам стандартного или высокого риска.

Для каждой группы, выделенной как на основании только цитогенетического анализа, так и по комплексу признаков, вычисляли частоту ремиссий, 10-летнюю БРВ и ОВ.

Ремиссия была достигнута у 178 (84,8 %) из 210 больных, статистически значимых различий между цитогенетическими группами риска не обнаружено: 91,5 % в группе стандартного риска, 81,8 % в группе промежуточного риска и 89,8 % в группе высокого риска. Частота достижения ремиссии в группе больных со сложным кариотипом была практически такой же — 21 (84 %) из 25 пациентов — и не зависела от присутствия в аномальном клоне маркеров высокого риска или моносомного кариотипа.

Анализ частоты достижения ремиссии в группах больных, стратифицированных не только по данным цитогенетического анализа, но и по морфоцитохимическому варианту и ответу на индукционное лечение (комбинации признаков), показал статистически значимо более высокую частоту ремиссий в группах стандартного или промежуточного риска (94,0 и 90,6 % соответственно), чем высокого (74,4 %; $p = 0,001$) (табл. 4).

При сравнении показателей 10-летней БРВ и ОВ пациентов, включенных в каждую из трех цитогенетических групп риска, обнаружены определенные различия (табл. 5, рис. 1 и 2).

Так, в группе стандартного риска ($n = 71$) БРВ составила $51,4 \pm 6,4$ % при средней продолжительности наблюдения $134,3 \pm 14,0$ мес. В группе промежуточного риска ($n = 83$) БРВ была равна $45,0 \pm 6,1$ %, средняя

Таблица 4. Частота ремиссий в группах риска, сформированных только по результатам хромосомного анализа (цитогенетические) и по комплексу признаков (комбинированные), при острых миелоидных лейкозах у детей

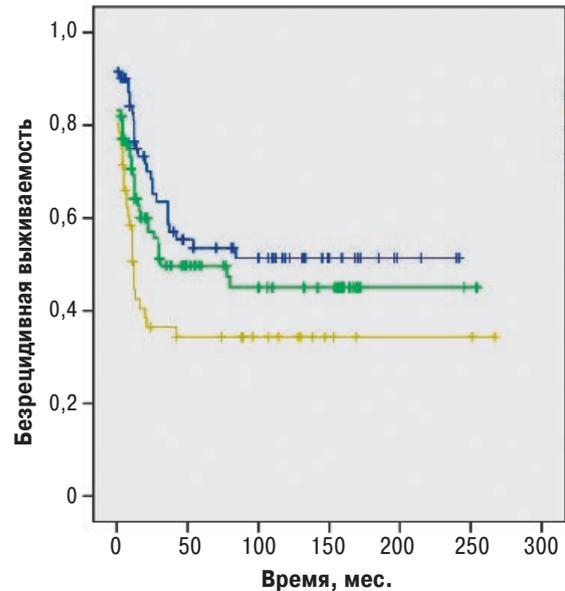
Группы риска	Группы риска			
	цитогенетические		комбинированные	
	Число пациентов, $n = 210$	Частота ремиссий, %	Число пациентов, $n = 210$	Частота ремиссий, %
Стандартного	71	91,5	67	94,0
Промежуточного	83	81,8	57	91,0
Высокого	56	89,8	86	73,3

ПРИМЕЧАНИЕ. Комбинация признаков — особенности кариотипа, морфоцитохимический вариант ОМЛ и ответ на индукционное лечение.

Таблица 5. Безрецидивная и общая 10-летняя выживаемость при острых миелоидных лейкозах у детей в группах с различным цитогенетическим риском

Показатели выживаемости	Группы цитогенетического риска		
	Стандартный	Промежуточный	Высокий
Число пациентов	$n = 71$	$n = 83$	$n = 56$
БРВ %	$51,4 \pm 6,0$	$45,0 \pm 6,1$	$34,3 \pm 6,6$
СПН, мес.	$134,3 \pm 14,0$	$123,0 \pm 14,2$	$96,5 \pm 17,1$
ОВ %	$55,1 \pm 6,0$	$47,3 \pm 5,8$	$34,7 \pm 6,8$
СПН, мес.	$142,7 \pm 13,3$	$129,3 \pm 13,7$	$103,6 \pm 16,7$

СПН — средняя продолжительность наблюдения.



Группы цитогенетического риска:
 — стандартный
 — промежуточный
 — высокий
 + стандартный, цензурировано
 + промежуточный, цензурировано
 + высокий, цензурировано

Рис. 1. Безрецидивная 10-летняя выживаемость в группах риска при острых миелоидных лейкозах у детей с различными особенностями кариотипа лейкозных клеток

Примечания:

1. Стандартный риск ($n = 71$) — $51,4 \pm 6,4$ %, средняя продолжительность наблюдения $134,3 \pm 14,0$ мес.
2. Промежуточный риск ($n = 83$) — 45 ± 6 %, средняя продолжительность наблюдения $123,0 \pm 14,2$ мес.
3. Высокий риск ($n = 56$) — $34,3 \pm 6,6$ %, средняя продолжительность наблюдения $96,5 \pm 17,1$ мес.

Оценка статистической значимости различий: $p = 0,25$ между стандартным и промежуточным риском; $p = 0,004$ между стандартным и высоким риском; $p = 0,07$ между промежуточным и высоким риском; $p = 0,018$ между всеми.

Fig. 1. 10-year relapse-free survival rate in pediatric acute myeloid leukemias risk groups of patients with different features of leukemia cell karyotype

Notes:

1. Standard risk ($n = 71$) — 51.4 ± 6.4 %, median observation period — 134.3 ± 14.0 months.
2. Intermediate risk ($n = 83$) — 45.0 ± 6.0 %, median observation period — 123.0 ± 14.2 months.
3. High risk ($n = 56$) — 34.3 ± 6.6 %, median observation period — 96.5 ± 17.1 months.

Evaluation of the statistical significance: $p = 0.25$ between standard and intermediate risks; $p = 0.004$ between standard and high risks; $p = 0.07$ between intermediate and high risks; $p = 0.018$ between all risks.

продолжительность наблюдения — $123,0 \pm 14,2$ мес. В группе высокого риска эти показатели составили $34,3 \pm 6,6$ % и $96,5 \pm 17,1$ мес. соответственно. Значимыми оказались различия БРВ между всеми тремя группами ($p = 0,018$), а также между группами стандартного и высокого риска ($p = 0,004$).

Показатели ОВ оказались немного выше, но статистически значимыми были только различия между всеми группами в целом ($p = 0,039$), а также между группами стандартного и высокого риска ($p = 0,009$).

Мы не обнаружили значимых различий в показателях выживаемости между группами стандартного и промежуточного риска, а также между группами промежуточного и высокого риска.

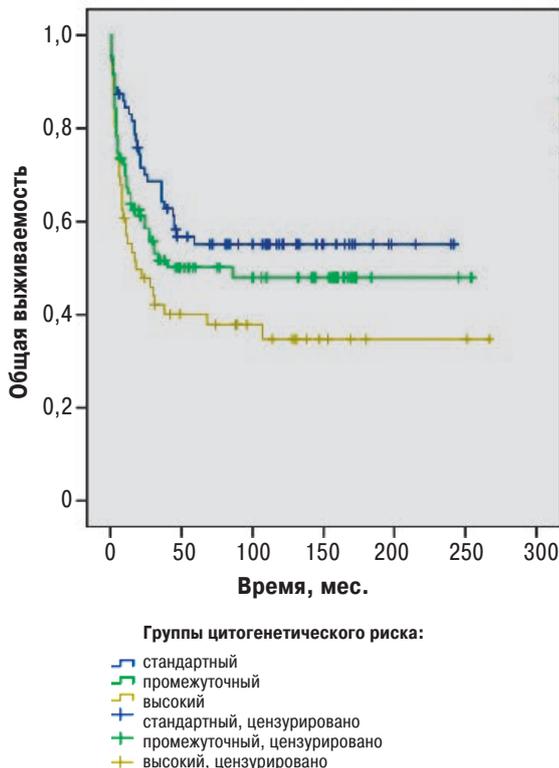


Рис. 2. Общая 10-летняя выживаемость в группах риска при острых миелоидных лейкозах у детей с различными особенностями кариотипа лейкозных клеток

Примечания:

1. Стандартный риск ($n = 71$) — $55,1 \pm 6,6$ %, средняя продолжительность наблюдения $142,7 \pm 13,3$ мес.
2. Промежуточный риск ($n = 83$) — $47,9 \pm 5,8$ %, средняя продолжительность наблюдения $129,3 \pm 13,7$ мес.
3. Высокий риск ($n = 56$) — $34,7 \pm 6,8$ %, средняя продолжительность наблюдения $103,6 \pm 16,7$ мес.

Оценка статистической значимости различий: $p = 0,21$ между стандартным и промежуточным риском; $p = 0,009$ между стандартным и высоким риском; $p = 0,16$ между промежуточным и высоким риском; $p = 0,039$ между всеми.

Fig. 2. 10-year overall survival rate in pediatric acute myeloid leukemia risk groups of patients with different features of leukemia cell karyotype

Notes:

1. Standard risk ($n = 71$) — 55.1 ± 6.6 %, median observation period — 142.7 ± 13.3 months.
2. Intermediate risk ($n = 83$) — 47.9 ± 5.8 %, median observation period — 129.3 ± 13.7 months.
3. High risk ($n = 56$) — 34.7 ± 6.8 %, median observation period — 103.6 ± 16.7 months.

Evaluation of the statistical significance: $p = 0.21$ between standard and intermediate risks; $p = 0.009$ between standard and high risks; $p = 0.16$ between intermediate and high risks; $p = 0.039$ between all risks.

На следующем этапе анализа мы разделили группу высокого риска на две подгруппы: без пациентов со сложным кариотипом ($n = 25$) и остальные наблюдения ($n = 31$) — с целью определить показатели выживаемости именно у больных со сложным кариотипом. Результаты оказались довольно интересными: БРВ пациентов со сложным кариотипом была очень близка к таковой у остальных больных из группы высокого риска: $38,4 \pm 9,9$ и $30,6 \pm 8,8$ % соответственно. В то же время ОВ у больных со сложным кариотипом практически не отличалась от ОВ пациентов из группы промежуточного риска: 48 ± 10 и $47,9 \pm 5,8$ % соответственно (табл. 6, рис. 3 и 4).

Обращает на себя внимание сравнительно высокая выживаемость (10-летняя БРВ и ОВ > 30 %) детей в группе высокого риска. Среди больных со сложным кариотипом 10 (40 %) из 25 детей пережили 5 лет, 7 из них остаются в ремиссии более 10 лет (см. табл. 2). Эти показатели близки к данным современной литературы по результатам лечения ОМЛ детей [8, 9, 15–17], но значительно выше показателей выживаемости взрослых с ОМЛ из группы высокого риска. У взрослых больных 5-летняя ОВ составляет до 15 % [1, 2, 5, 18–21].

При разделении пациентов на три группы риска с учетом не только данных хромосомного анализа, но и особенностей морфохимии лейкозных клеток и ответа на инициальную терапию различия между группами были более выраженными (табл. 7, рис. 5 и 6). При таком подходе в группе благоприятного прогноза было 67 пациентов, промежуточного — 57, неблагоприятного — 86 (включая все 25 наблюдений со сложным кариотипом). Статистически значимые различия БРВ и ОВ обнаружены не только между всеми тремя группами ($p = 0,002$), а также между группами стандартного и высокого риска ($p = 0,03$), но и между группами промежуточного и высокого риска ($p = 0,048$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неблагоприятное прогностическое значение сложного кариотипа при ОМЛ у взрослых не вызывает сомнения, тогда как в педиатрической практике этот вопрос все еще остается дискуссионным.

Результаты проведенного нами исследования показывают, что частота сложного кариотипа при ОМЛ у детей составляет примерно 12 % и подавляющее большинство наблюдений в этой группе, так же как у взрослых, содержит хромосомные маркеры, связанные с неблагоприятным прогнозом.

Таблица 6. Безрецидивная и общая 10-летняя выживаемость в четырех группах цитогенетического риска при острых миелоидных лейкозах у детей

Показатели выживаемости		Группы цитогенетического риска			
		Стандартный	Промежуточный	Высокий	
				< 3 аномалий	≥ 3 аномалий
Число пациентов		$n = 71$	$n = 83$	$n = 31$	$n = 25$
БРВ %		$51,4 \pm 6,0$	$45,0 \pm 6,1$	$30,6 \pm 8,8$	$38,4 \pm 9,9$
	СПН, мес.	$134,3 \pm 14,0$	$123,0 \pm 14,2$	$82,0 \pm 21,0$	$107,1 \pm 25,7$
ОВ %		$55,1 \pm 6,0$	$47,3 \pm 5,8$	$22,8 \pm 8,6$	$48,0 \pm 10,0$
	СПН, мес.	$142,7 \pm 13,3$	$129,3 \pm 13,7$	$74,3 \pm 19,1$	$131,7 \pm 26,0$

СПН — средняя продолжительность наблюдения.

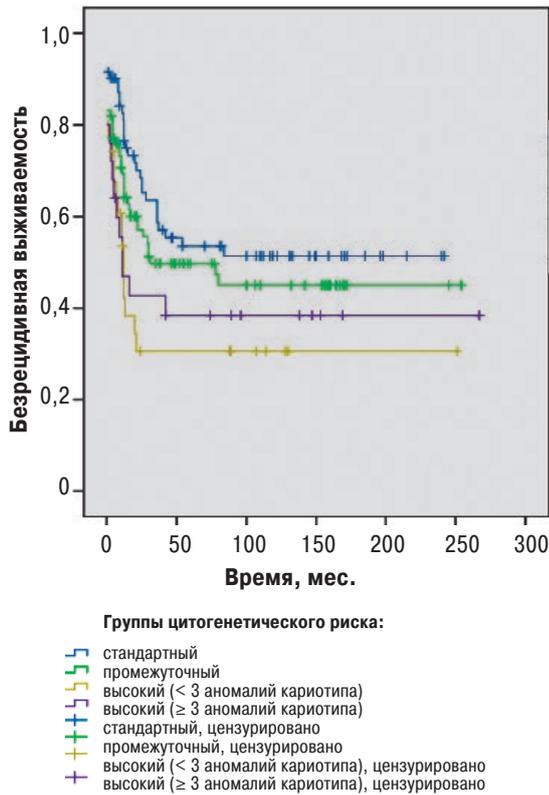


Рис. 3. Безрецидивная 10-летняя выживаемость в четырех группах цитогенетического риска при острых миелоидных лейкозах у детей

Примечания. Группа высокого цитогенетического риска разделена на две подгруппы: < 3 и ≥ 3 аномалий кариотипа.

1. Стандартный риск ($n = 71$) — $55,1 \pm 6,6$ %, средняя продолжительность наблюдения $142,7 \pm 13,3$ мес.
2. Промежуточный риск ($n = 83$) — $47,9 \pm 5,8$ %, средняя продолжительность наблюдения $129,3 \pm 13,7$ мес.
3. Высокий риск (< 3 аномалий кариотипа) ($n = 31$) — $30,6 \pm 8,8$ %, средняя продолжительность наблюдения 82 ± 21 мес.
4. Высокий риск (≥ 3 аномалий кариотипа) ($n = 25$) — $38,4 \pm 9,9$ %, средняя продолжительность наблюдения $107,1 \pm 25,7$ мес.

Оценка статистической значимости различий: $p = 0,004$ между стандартным и высоким риском; $p = 0,058$ между стандартным риском и сложным кариотипом (≥ 3 аномалий кариотипа); $p = 0,76$ между высоким риском и сложным кариотипом (≥ 3 аномалий кариотипа); $p = 0,29$ между промежуточным риском и сложным кариотипом (≥ 3 аномалий кариотипа); $p = 0,076$ между промежуточным и высоким риском; $p = 0,039$ между всеми.

Fig. 3. 10-year relapse-free survival rate in 4 cytogenetic risk groups in pediatric acute myeloid leukemias

Notes: The high cytogenetic risk group is divided into two subgroups: < 3 and ≥ 3 karyotype abnormalities.

1. Standard risk ($n = 71$) — 55.1 ± 6.6 %, median observation period — 142.7 ± 13.3 months.
2. Intermediate risk ($n = 83$) — 47.9 ± 5.8 %, median observation period — 129.3 ± 13.7 months.
3. High risk (< 3 karyotype abnormalities) ($n = 31$) — 30.6 ± 8.8 %, median observation period — 82 ± 21 months.
4. High risk (≥ 3 karyotype abnormalities) ($n = 25$) — 38.4 ± 9.9 %, median observation period — 107.1 ± 25.7 months.

Evaluation of the statistical significance: $p = 0.004$ between standard and high risks; $p = 0.058$ between standard risk and complex karyotype (≥ 3 karyotype abnormalities); $p = 0.76$ between high risk and complex karyotype (≥ 3 karyotype abnormalities); $p = 0.29$ between intermediate risk and complex karyotype (≥ 3 karyotype abnormalities); $p = 0.076$ between intermediate and high risks; $p = 0.039$ between all risks.

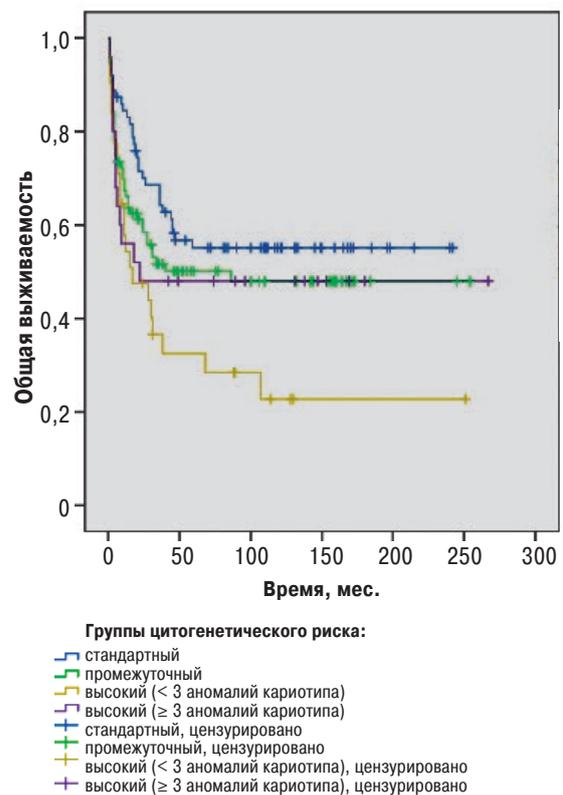


Рис. 4. Общая 10-летняя выживаемость в четырех группах цитогенетического риска при острых миелоидных лейкозах у детей

Примечания. Группа высокого цитогенетического риска разделена на две подгруппы: < 3 и ≥ 3 аномалий кариотипа.

1. Стандартный риск ($n = 71$) — $55,1 \pm 6,6$ %, средняя продолжительность наблюдения $142,7 \pm 13,3$ мес.
2. Промежуточный риск ($n = 83$) — $47,9 \pm 5,8$ %, средняя продолжительность наблюдения $129,3 \pm 13,7$ мес.
3. Высокий риск (< 3 аномалий кариотипа) ($n = 31$) — $22,8 \pm 8,6$ %, средняя продолжительность наблюдения $74,3 \pm 19,1$ мес.
4. Высокий риск (≥ 3 аномалий кариотипа) ($n = 25$) — 48 ± 10 %, средняя продолжительность наблюдения $131,7 \pm 26,0$ мес.

Оценка статистической значимости различий: $p = 0,002$ между стандартным и высоким риском; $p = 0,25$ между стандартным риском и сложным кариотипом (≥ 3 аномалий кариотипа); $p = 0,26$ между высоким риском и сложным кариотипом (≥ 3 аномалий кариотипа); $p = 0,76$ между промежуточным риском и сложным кариотипом (≥ 3 аномалий кариотипа); $p = 0,21$ между стандартным и промежуточным риском; $p = 0,58$ между промежуточным и высоким риском; $p = 0,036$ между всеми.

Fig. 4. 10-year overall survival rate in 4 cytogenetic risk groups in pediatric acute myeloid leukemias

Notes: The high cytogenetic risk group is divided into two subgroups: < 3 and ≥ 3 karyotype abnormalities.

1. Standard risk ($n = 71$) — 55.1 ± 6.6 %, median observation period — 142.7 ± 13.3 months.
2. Intermediate risk ($n = 83$) — 47.9 ± 5.8 %, median observation period — 129.3 ± 13.7 months.
3. High risk (< 3 karyotype abnormalities) ($n = 31$) — 22.8 ± 8.6 %, median observation period — 74.3 ± 19.1 months.
4. High risk (≥ 3 karyotype abnormalities) ($n = 25$) — 48.0 ± 10.0 %, median observation period — 131.7 ± 26.0 months.

Evaluation of the statistical significance: $p = 0.002$ between standard and high risks; $p = 0.25$ between standard risk and complex karyotype (≥ 3 karyotype abnormalities); $p = 0.26$ between high risk and complex karyotype (≥ 3 karyotype abnormalities); $p = 0.76$ between intermediate risk and complex karyotype (≥ 3 karyotype abnormalities); $p = 0.21$ between standard and intermediate risks; $p = 0.58$ between intermediate and high risks; $p = 0.036$ between all risks.

Таблица 7. Безрецидивная и общая 10-летняя выживаемость в трех группах комбинированного* риска при острых миелоидных лейкозах у детей

Показатели выживаемости	Группы комбинированного риска		
	Стандартный	Промежуточный	Высокий
Число пациентов	$n = 67$	$n = 57$	$n = 86$
БРВ %	$52,7 \pm 6,5$	$49,9 \pm 7,2$	$34,1 \pm 5,6$
СПН, мес.	$139,5 \pm 14,2$	$140,6 \pm 17,8$	$64,6 \pm 8,7$
ОВ %	$57,5 \pm 6,1$	$53,2 \pm 6,7$	$34,1 \pm 5,7$
СПН, мес.	$148,7 \pm 13,4$	$147,5 \pm 17,1$	$72,1 \pm 9,0$

СПН — средняя продолжительность наблюдения.

* Комбинированный риск (по комплексу признаков) — особенности кариотипа, морфоцитохимический вариант острого миелоидного лейкоза и ответ на индукционное лечение.

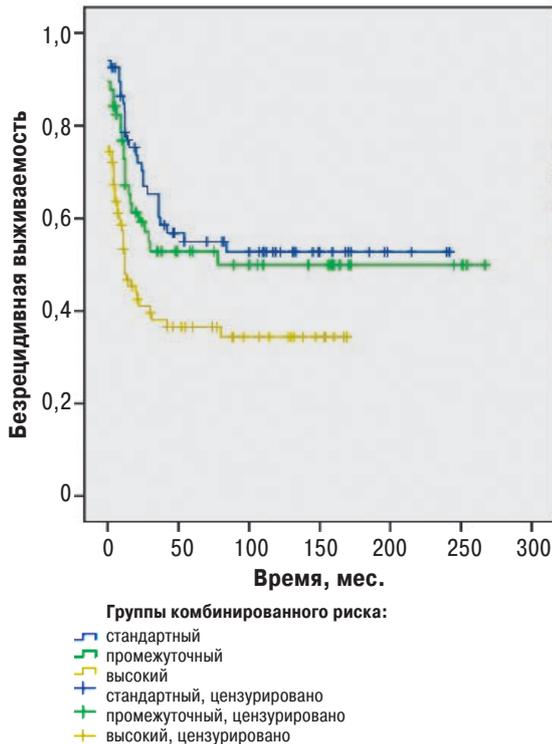


Рис. 5. Безрецидивная 10-летняя выживаемость в трех группах риска, выделенных с учетом данных хромосомного анализа, особенностей морфоцитохимии лейкозных клеток и ответа на инициальную терапию, при острых миелоидных лейкозах у детей

- Примечания:
1. Стандартный риск ($n = 67$) — $52,7 \pm 6,5$ %, средняя продолжительность наблюдения $139,5 \pm 14,2$ мес.
 2. Промежуточный риск ($n = 57$) — $49,9 \pm 7,2$ %, средняя продолжительность наблюдения $140,6 \pm 17,8$ мес.
 3. Высокий риск ($n = 86$) — $34,1 \pm 5,6$ %, средняя продолжительность наблюдения $64,6 \pm 8,7$ мес.

Оценка статистической значимости различий: $p = 0,45$ между стандартным и промежуточным риском; $p = 0,048$ между промежуточным и высоким риском; $p = 0,03$ между стандартным и высоким риском; $p = 0,002$ между всеми.

Fig. 5. 10-year relapse-free survival rate in 3 risk groups determined on the basis of chromosome analysis data, morphocytocchemical features of leukemia cells, and response to initial therapy in pediatric acute myeloid leukemias

Notes:

1. Standard risk ($n = 67$) — 52.7 ± 6.5 %, median observation period — 139.5 ± 14.2 months.
2. Intermediate risk ($n = 57$) — 49.9 ± 7.2 %, median observation period — 140.6 ± 17.8 months.
3. High risk ($n = 86$) — 34.1 ± 5.6 %, median observation period — 64.6 ± 8.7 months.

Evaluation of the statistical significance: $p = 0.45$ between standard and intermediate risks; $p = 0.088$ between intermediate and high risks; $p = 0.03$ between standard and high risks; $p = 0.002$ between all risks.

Обращают на себя внимание различия, обнаруженные между сложным кариотипом при ОМЛ у детей и взрослых. Нами впервые показано, что степень выраженности хромосомных нарушений в сложном кариотипе взрослых значительно выше, чем у детей. Отмечены и некоторые отличия в составе маркеров: у детей меньше, чем у взрослых, была частота безусловно неблагоприятных в прогностическом отношении маркеров, таких как моносомия 5 и $del(5q)$, моносомия 7 и $del(7q)$. Более редкими у детей были наблюдения со сложным моносомным кариотипом.

Анализ показателей выживаемости наших пациентов не дает четкого ответа на вопрос о том, в какую из про-

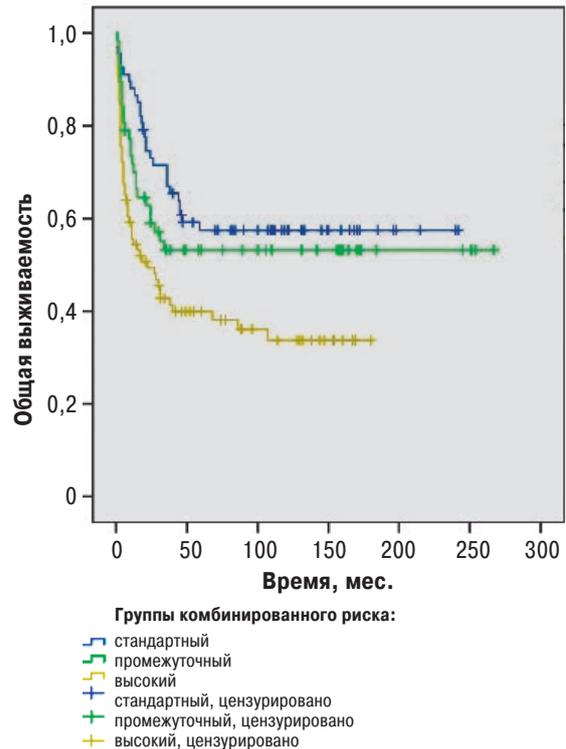


Рис. 6. Общая 10-летняя выживаемость в трех группах риска, выделенных с учетом данных хромосомного анализа, особенностей морфоцитохимии лейкозных клеток и ответа на инициальную терапию, при острых миелоидных лейкозах у детей

- Примечания:
1. Стандартный риск ($n = 67$) — $57,5 \pm 6,1$ %, средняя продолжительность наблюдения $148,7 \pm 13,4$ мес.
 2. Промежуточный риск ($n = 57$) — $53,2 \pm 6,7$ %, средняя продолжительность наблюдения $147,5 \pm 17,1$ мес.
 3. Высокий риск ($n = 86$) — $33,1 \pm 5,7$ %, средняя продолжительность наблюдения $72,1 \pm 9,0$ мес.

Оценка статистической значимости различий: $p = 0,31$ между стандартным и промежуточным риском; $p = 0,039$ между промежуточным и высоким риском; $p = 0,001$ между стандартным и высоким риском; $p = 0,003$ между всеми.

Fig. 6. 10-year overall survival rate in 3 risk groups determined on the basis of chromosome analysis data, morphocytocchemical features of leukemia cells, and response to initial therapy in pediatric acute myeloid leukemias

Notes:

1. Standard risk ($n = 67$) — 57.5 ± 6.1 %, median observation period — 148.7 ± 13.4 months.
2. Intermediate risk ($n = 57$) — 53.2 ± 6.7 %, median observation period — 147.5 ± 17.1 months.
3. High risk ($n = 86$) — 33.1 ± 5.7 %, median observation period — 72.1 ± 9.0 months.

Evaluation of the statistical significance: $p = 0.31$ between standard and intermediate risks; $p = 0.039$ between intermediate and high risks; $p = 0.001$ between standard and high risks; $p = 0.003$ between all risks.

гностических групп — высокого или промежуточного риска — следует относить конкретные случаи со сложным кариотипом, не включающим маркеры неблагоприятного прогноза. Необходимы дополнительные надежные критерии, позволяющие еще до начала лечения разделять ОМЛ детей со сложным кариотипом на разные прогностические группы. Это особенно важно при применении современных риск-адаптированных протоколов лечения.

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. Е.В. Флейшман и А.В. Попа являются членами редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика». Они не участвовали в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ), проект № 13-04-00190.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа.

Сбор и обработка данных: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа.

Предоставление материалов исследования: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, И.И. Калинина.

Анализ и интерпретация данных: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа.

Подготовка рукописи: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа.

Окончательное одобрение рукописи: Е.В. Флейшман, О.И. Сокова, А.В. Попа, И.И. Калинина.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Grimwade D., Walker H., Oliver F. et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML10 trial. *Blood*. 1998; 92: 2322–33.
2. Byrd J.C., Mrozek K., Dodge R.K. et al. Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood*. 2002; 100: 4325–36.
3. Mitelman F. Catalog of chromosome aberrations in cancer, 5th edition. Wiley-Liss, 1995.

4. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N. et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008.
5. Grimwade D. The changing paradigm of prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol*. 2012; 25: 419–25.
6. Mrozek K. Acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin. Oncol*. 2013; 35(4): 365–77.
7. Creutzig U., van den Heuvel-Eibrink M.M., Gibson B. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents; recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012; 120: 3187–205.
8. von Neuhoff C., Reinhardt D., Sander A. et al. Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(16): 2682–8.
9. Harrison C.J., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML10 and 12. *J. Clin. Oncol*. 2010; 28(16): 2674–81.
10. Флейшман Е.В., Сокова О.И., Кириченко О.П. и др. Сложные аномалии кариотипа при остром миелоидном лейкозе детей. *Вестник РАМН*. 2008; 5: 3–7.
[Fleishman E.V., Sokova O.I., Kirichenko O.P. et al. Complex karyotype abnormalities in pediatric acute myeloid leukemia. *Vestnik RAMN*. 2008; 5: 3–7. (In Russ.)]
11. Grimwade D., Hills R.K., Moorman A.V. et al. Refinement of cytogenetic classification in acute myeloid leukemia: determination of prognostic significance of rare recurring chromosomal abnormalities among 5876 younger adult patients treated in the United Kingdom Medical Research Council trials. *Blood*. 2010; 116: 354–65.
12. Баранова О.Ю., Волкова М.А., Френкель М.А. и др. Анализ результатов различных программ терапии острых нелимфобластных лейкозов с M0-M2, M4-M7 FAB-вариантами (по данным Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина, РАМН). *Гематология и трансфузиология*. 2003; 48(2): 3–10.
[Baranova O.Yu., Volkova M.A., Frenkel' M.A. et al. Analysis of outcomes of different treatment regimens for acute non-lymphoblastic leukaemia with M0-M2, M4-M7 FAB-variants (according to data of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center). *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 48(2): 3–10. (In Russ.)]
13. ISCN-2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Ed. by L.G. Shaffer et al. Basel: Karger, 2013.
14. Kaplan E., Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc*. 1958; 53: 457–81.
15. Stark B., Jeison M., Glazer G. et al. Classical and molecular cytogenetic abnormalities and outcome of childhood acute myeloid leukemia: a report from a referral center in Israel. *Br. J. Haematol*. 2004; 126: 320–37.
16. Gibson B.E.S., Webb D.K.H., Howman A.J. et al. Results of randomized trial in children with acute myeloid leukemia: Medical research Council AML 12 trial. *Br. J. Haematol*. 2011; 155: 366–77.
17. Kelly M.G., Horan J.T., Alonzo T.A. et al. Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation. *Pediatr. Blood Cancer*. 2014; 61: 269–375.
18. Slovak M.L., Kopecku K.J., Kassileth P.A. et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology group study. *Blood*. 2000; 96(13): 4075–83.
19. Schoch C., Haferlach T., Haase D. et al. Patients with de novo acute myeloid leukemia and complex karyotype aberrations show a poor prognosis despite intensive treatment: a study of 90 patients. *Br. J. Haematol*. 2001; 112: 118–26.
20. Schoch C., Kern W., Schnittger S. et al. The influence of age on prognosis of de novo acute myeloid leukemia differs according to cytogenetic subgroups. *Haematologica*. 2004; 89(9): 1082–90.
21. Breems D.A., van Putten D.L., de Greef G.E. et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J. Clin. Oncol*. 2008; 26: 4791–7.